Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

VERÄNDERUNG DER SÄUREHEMMENDEN WIRKUNG VON ANTACIDUM-TYROSIN DURCH GLEICHZEITIGE APPLIKATION VON LACTALBUMIN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Michael v. Uechtritz u. Steinkirch
aus Plochingen

Würzburg, 26. November 1981

1982

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

VERÄNDERUNG DER SÄUREHEMMENDEN WIRKUNG VON ANTACIDUM-TYROSIN DURCH GLEICHZEITIGE APPLIKATION VON LACTALBUMIN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Michael v. Uechtritz u. Steinkirch

aus Plochingen

Würzburg, 26. November 1981

Referent : Professor Dr. med. L. MAIWALD

Korreferent : Professor Dr. med. K. KOCHSIEK

Dekan : Professor Dr. med. K.-A. BUSHE

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

GLIEDERUNG

		Seite
I.	EINLEITUNG	3
II.	ALLGEMEINER TEIL	4
	A) Die Abhängigkeit des Sekretionsregler-mechanismus an der Magenmucosa	4
	a) Von der Durchblutung	4
	b) Von der Motorik	5
	c) Von humoralen Reizen	6
	d) Von Nahrungsspaltprodukten	8
	e) Von der Vaguswirkung	10
	B) Die Bedeutung von Histamin, Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin für die neurovegetativ beeinflußbaren Funktionen der Magenschleimhaut	11
	C) Antacida - Ihr Wirkungsmechanismus	14
	a) Bedeutung der Säurebindungskapazität	14
	b) Bedeutung der Ionenart und -konzentration	16
	c) Wirkung auf die Säureproduktion	18
	D) Die Bedeutung des Eiweißanteils in der Nahrung für die Säurebildung und -bindung	19
III.	FRAGESTELLUNG	21
IV.	PATIENTENGUT; VERFAHREN DES VORGEHENS BEI DER UNTERSUCHUNG, SONDIERUNG UND QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER MAGENSEKRETION. AUSWERTUNG UND GRUNDLAGEN DES VERGLEICHS	22

Seite

V. ERGEBNISSE 24

A) Ergebnisse der eigenen Gruppenuntersuchung 24

B) Vergleich des eigenen Ergebnisses mit denen unter ausschließlicher Verwendung von Tyrosin/Antacidum 25

C) Zusammenfassung des Ergebnisses 26

VI. DISKUSSION 32

A) Diskussion der Methodik und des Versuchsablaufs sowie des Auswertverfahrens 32

B) Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Literaturangaben des allgemeinen Teils 34

C) Wertung der Befunde für diätetische und therapeutische Überlegungen bei der Behandlung von Magenkranken 35

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG 37

VIII. LITERATURVERZEICHNIS 39

I. EINLEITUNG

Andere Arbeiten haben ergeben, daß unter Zugabe eines Antacidums in das Magenlumen eingebrachtes Tyrosin eine säuresekretionshemmende Wirkung hat. Diese ist sogar nachweisbar unter maximaler Stimulation durch Pentagastrin s.c.

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob der Zusatz von Lactalbumin zu dem Tyrosin/Antacidumgemisch eine verbesserte Möglichkeit darstellt, die Bereitschaft zur Säureproduktion zu senken.
Die Überlegung dazu war, daß durch gastrale Proteolyse aus Lactalbumin zusätzlich freigesetzte Tyrosinmengen eine noch stärkere Depression der bereits bekannten, vom Tyrosinangebot abhängigen Sekretionshemmung erreichen lassen könnten.

II. ALLGEMEINER TEIL

A) DIE ABHÄNGIGKEIT DES SEKRETIONSREGLER-MECHANISMUS AN DER MAGENMUCOSA

a) Von der Durchblutung

Zur Beantwortung der Frage, ob zwischen der Säuresekretionsrate des Magens und seiner jeweiligen Durchblutung gewisse Zusammenhänge bestehen, untersuchten Jacobson et al. (25) bei Hunden die Änderungen von Sekretion und Mucosablutfluß nach Gabe von Stimulantien bzw. von Inhibitoren der Säuresekretion. Die Säuresekretion wurde dabei unter Verwendung denervierter Heidenhain'scher Taschen, der Mucosablutfluß mit Hilfe der Amidopyrinclearencetechnik gemessen. Die Autoren fanden, daß die Stimulation der Säuresekretion z. B. durch Histamin oder den Vagus stimulierende Substanzen stets von einer entsprechenden Steigerung des Mucosablutflusses begleitet wurde. Sie vermuten, daß die jeweilige Durchblutung der Mucosa in diesen Fällen durch die primär zur Sekretion angeregten Belegzellen - entsprechend ihrer eigenen Aktivität - eingestellt wird, etwa über die Freisetzung vasoaktiver Metaboliten. Möglicherweise könnte einem zusätzlichen vasodilatatorischen Effekt der stimulierenden Substanzen (z. B. für Histamin und Acetylcholin anzunehmen) dabei noch eine unterstützende Funktion zukommen. In einem weiteren unter Verwendung kleiner Dosen Isoproterenol durchgeführten Versuch zeigte sich, daß der umgekehrte Fall einer primären Mucosablutflußsteigerung dagegen keine entsprechende Sekretionssteigerung herbeizuführen vermochte.

Bei Gabe der sekretionsinhibierenden Substanzen (Noradrenalin, Prostaglandin E_1) nach vorangehender Stimulation zur Erreichung eines gewissen Sekretionsniveaus ließ sich ebenfalls eine deutliche Parallele zwischen dem Absinken von Säuresekretion und Mucosablutfluß finden. Durch genauere Untersuchung der Verschiebungen im Verhältnis von Mucosablutfluß zu Volumensekretionsrate während der Inhibition kam Jacobson (26) in einer weiteren Untersuchung unter vergleichbaren Bedingungen zu dem Ergebnis, daß dabei offenbar je nach inhibierender Substanz zwei verschiedene Mechanismen wirksam sein dürften: Noradrenalin verkleinerte das genannte Verhältnis, scheint daher primär den Mucosablutfluß zu reduzieren, die sinkende Blutversorgung der Belegzellen limitiert dann deren Sekretion. Im Fall von Prostaglandin E_1 blieb das Verhältnis gleich oder nahm zu, daher ist eher eine direkte, die Säuresekretion inhibierende Wirkung auf die Belegzellen wahrscheinlich was sekundär evt. über die verminderte Produktion vasoaktiver Metaboliten zu einer Verringerung des Mucosablutflusses führt.

b) Von der Motorik

Gezielte Versuche über die möglichen Einflüsse der Motorik auf die Säuresekretion sind in der Literatur nicht beschrieben. Zweifellos besteht jedoch eine enge Verflechtung zumindest insofern, als die Motorik Ausmaß und Dauer des Kontaktes der als Sekretionsreiz durch ihre Bestandteile wie ihr Volumen wirkenden Nahrung (s.u.) mit entsprechenden Magen- bzw. Darmabschnitten bestimmt. Ochia (41) konnte in einer Untersuchung über die Magenentlehrung bei jungen Schweinen feststellen, daß bei Einbringung eines Nahrungsvolumens von 500 ml in den Magen bereits nach 5 min. durchschnittlich mehr als die Hälfte, nach 10 min. rund 70 % diesen wieder verlassen hatten. Weiter fand er, daß bei der Variation des Nahrungsvolumens von 200 ml bis 800 ml scheinbar unabhängig vom Volumen nach 20 min. jeweils 80 % der Ausgangsmenge ent-

leert war. Die Entleerungscharakteristik des Magens scheint dabei wesentlich durch den bereits in den Dünndarm transportierten Nahrungsanteil mitbestimmt, der vermutlich durch bestimmte Hormone vermittelt auf Grund seines Säure-, Fett- und Glucose- evtl. auch Aminosäuregehaltes auf die Magenentleerung zurückwirken kann (8, 9, 41, 54), daneben auch auf die Säuresekretion (s.u.).

c) Von humoralen Reizen

In Untersuchungen an Hunden konnten Grossman et al. (16) feststellen, daß die durch Dehnung der Pylorusregion des Magens angeregte Säuresekretion durch die Fundusdrüsen selbst dann nachweisbar war, wenn jeweils einer der Magenteile Pylorus oder Fundus bei erhaltener Blutversorgung unter die Haut transplantiert wurde, sodaß keinerlei direkte Verbindung mehr zwischen ihnen bestand. Dieser Befund weist auf die Existenz eines die Säuresekretion anregenden Hormons hin. Es handelt sich hierbei um das Gastrin. Neben der Dehnung, im Normalfall durch das Nahrungsvolumen bestimmt, sind nach anderen Untersuchungen noch einige weitere Faktoren an der Regulation der Gastrinfreisetzung beteiligt. Intravenöse Insulinapplikation, die u.a. eine Aktivierung des Vagus zur Folge hat, führte nach Csendes et al. (10) bei Hunden zum Anstieg des Serumgastrinspiegels. Durch Vorausgabe höherer Dosen von Atropin konnte diese Reaktion verhindert werden, was für das Beteiligtsein vagaler cholinerger Mechanismen an der Gastrinfreisetzung spricht. Weiter wirken in diesem Sinne auch bestimmte chemische Stimulantien in der Nahrung, insbesondere Proteinspaltprodukte (s.u.). Die Wirkung scheinbar aller genannten Faktoren variiert je nach dem in der Pylorusregion herrschenden pH-Wert, sie wird mit zunehmender Ansäuerung verringert. Bei pH 1-2 scheint die Gastrinfreisetzung vollständig blockiert zu sein (2, 10). Andersson und Elwin (2) vermuten hier im Falle der chemischen Stimulantien eine durch die Säure verursachte generelle

physiologische Insensivität des Mechanismus der Gastrinfreisetzung während bei höheren pH-Werten auch an eine Beeinflussung der Stimulantien selbst, insbesondere deren Ionisierungsgrad und Absorption zu denken ist.

Freigesetztes Gastrin scheint - neben der durch Nahrungsstoffe im Magen ausgelösten gastrischen - auch für andere Phasen der Magensekretion eine gewisse Bedeutung zu haben. Für die basale Säuresekretion zeigten dies Hollander und Weinstein (23), indem sie diese durch Antrectomie bei Hunden weitgehend ausschalten konnten. Bei Untersuchungen der cephalischen Phase durch Scheinfütterung von Hunden fanden Nilsson et al. (40) neben einer anhaltenden Säuresekretion eine Steigerung des Serumgastrinspiegels die entsprechend lang andauerte, wenn eine angelegte Magenfistel geöffnet und die Säure damit abgeleitet wurde, sonst relativ schnell wieder abfiel. Die Autoren halten ihre Ergebnisse mit der Vorstellung vereinbar, daß kleine Mengen Gastrin bei der Schein - fütterung die durch direkte vagale Einwirkung angeregte Säuresekretion der Fundusdrüsen potenziert. Neben der Freisetzung von antralem Gastrin scheint auch eine solche von duodenalem Gastrin durch Nahrungsstoffe möglich (Stern und Walsh (58)) und könnte für die intestinale Phase der Magensekretion von Bedeutung sein.

Über weitere wichtige humorale Mechanismen ist u. a. folgendes bekannt: In einem Versuch an Hunden untersuchten Sjödin und Andersson (55) die Hemmung der durch Scheinfütterung angeregten Säuresekretion, die sie durch Einbringen von Säure in das isolierte, aber noch mit dem Magen zusammenhängende Duodenum, erzielen konnten. Im Gegensatz zu Konturek und Johnson (31) fanden sie die Hemmung weitgehend unverändert bzw. auch nach vorangehender Stimulation der Sekretion mit Testmahlzeiten oder Insulin-hypoglycämie vorhanden, nachdem sie das Duodenum endgültig vom Magen getrennt hatten. Sie schlossen daraus auf eine hormonale Übertragung des im Duodenum wirkenden Säurereizes. In vergleichbarer Weise konnten Johnson und Grossman (28) durch Einbringen

von Fett in das Duodenum eine Hemmung der in diesem Fall histamin-stimulierten Magensäuresekretion von mehr als 50 % nachweisen. Diese ließ sich durch intravenöse Gabe von physiologischen Dosen der für die Übertragung der duodenalen Reize in Frage kommenden, aus der Darmschleimhaut isolierbaren gastrointestinalen Polypeptidhormone Sekretin und Cholecystokinin nicht vollständig reproduzieren, was auf die Existenz noch mindestens eines weiteren, in diesem Zusammenhang wirkenden Hormons hinweist. Dieses könnte mit dem Gastric inhibitory Polypeptide identisch sein, welches aus teilweise gereinigten Präparaten von Sekretin/Cholecystokinin isoliert werden kann und entsprechende sekretionshemmende Eigenschaften aufweist (Pederson und Brown (45)). Ein ebenfalls für die Regulation der Magensäuresekretion in Frage kommendes Hormon ganz anderen Ursprungs ist möglicherweise das im hypothalamischen Bereich gebildete Somatostatin. Nach Untersuchungen von Phillip et al. (48) zeigt zumindest exogen zugeführtes Somatostatin eine starke hemmende Wirkung auf die Pentagastrin- bzw. Peptonestimulierte Magensäuresekretion.

d) Von Nahrungsspaltprodukten

Spaltprodukte der drei Hauptbestandteile der Nahrung Fett, Kohlehydrate und Proteine wirken offensichtlich alle auf die Magensäureproduktion z. T. über recht unterschiedliche Mechanismen. Fett hemmt über das Duodenum und andere Dünndarmabschnitte die Säuresekretion sehr wahrscheinlich unter Beteiligung von Hormonen. Vergleichbares läßt sich auch für eine hypertone Glucoselösung für das Duodenum feststellen, die Hemmung ist vergleichweise gering (Konturek und Grossman (30)). Eine Stimulation der Säuresekretion konnten Landor und Ipapo (33) durch intrajejunale Gabe einer Mischung von Aminosäuren erzielen. Da sich annähernd dasselbe Ergebnis bei i.v. Gabe dergleichen Aminosäuremischung ergab, nahmen die Autoren an, daß in diesem Falle die Aminosäuren selbst, also

ohne hormonale Vermittlung nach Resorption aus dem Darm in das Blut auf die Säuresekretion einwirken. Sie meinen, daß dieser Mechanismus für die intestinale Phase der Magensekretion von Bedeutung sein dürfte. Einen anderen wichtigen Angriffspunkt von Proteinspaltprodukten zeigt u.a. die Arbeit von Konturek et al. (32). Sie fanden durch Bespülen der Pylorusdrüsenregion des Magens von Hunden mit den entsprechenden Substanzen, daß Aminosäuren wie auch Peptide (Leber-Extrakt) die Säuresekretion mehr oder weniger stark anregten. Dieser Effekt scheint nur z.T. durch eine Freisetzung von Gastrin erklärbar zu sein, da die Fähigkeit der einzelnen Aminosäuren in dieser Hinsicht zu ihrer säuresekretionsstimulierenden Wirkung offensichtlich in keinem eindeutigen Verhältnis stand, andere Mechanismen sind jedoch noch nicht ausreichend bekannt. Strunz et al. (59) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu einem ähnlichen Ergebnis.

Ein weiterer offensichtlich bedeutsamer Aspekt geht aus den Versuchen von Maiwald et al. (37) hervor. Sie konnten an Ratten- und Schweinemägen vorerst für Tyrosin zeigen, daß dieses von der Magenschleimhaut aufgenommen und dort zu dem Sympathicuswirkstoff Noradrenalin umgewandelt werden kann. Dieser aber wirkt nachweislich hemmend auf die Säuresekretion (s.o.). Entsprechend fand Dahlin (11) durch fraktionierte Sekretionsanalyse nach Pentagastrin an Patienten, daß die Beimischung von kleinen Mengen Tyrosin zu einem Antacidagemisch bei dessen Gabe zu einer Verstärkung und Verlängerung des säurekonzentrationsmindernden Effekts führt. Dieses Prinzip könnte möglicherweise auch für andere Aminosäuren bzw. die entsprechenden biogenen Amine gelten. Gewisse Hinweise ergeben dabei die in einem folgenden Abschnitt beschriebenen Untersuchungen über die APUD-Zellen.

e) Von der Vaguswirkung

Der Vagus bzw. cholinerge Reflexe scheinen einerseits für die Motorik des Magendarmkanals, insbesondere auch für die Magenentleerung,von grundlegender Bedeutung zu sein. Folgerichtig konnten Ochia (41) bzw. Shahidullah et al. (54) in entsprechenden Versuchen durch Atropingabe bzw. Vagotomie die Magenentleerung stark verzögern. Weiter führt vagale Stimulation als ein möglicher Faktor zur Freisetzung des Gastrins, das dann die Säuresekretion stark anregt (10). Zum anderen besitzt der Vagus jedoch unabhängig davon offensichtlich auch eine bedeutende, direkte Einwirkungsmöglichkeit auf die Säuresekretion. So scheint er neben dem synergistisch wirkenden Gastrin wesentlich für die Basalsekretion (23) und die cephalische Phase der Magensekretion (40) verantwortlich zu sein, z. T. auch für die gastrische Phase neben weiteren cholinergen Mechanismen. Deren Vorhandensein konnte Grossman bei Versuchen an Hunden feststellen. Er fand, daß die Dehnung einer vagal denervierten Tasche der Fundusdrüsenregion des Magens reflexartig zu einer leichten Stimulation der Säuresekretion führte (18). Wurde die Sekretion vorher durch Histamin oder Gastrin angeregt, kam es durch den Dehnungsreiz noch zu einer diesmal beträchtlichen Sekretionssteigerung. Dieser Effekt wurde durch Atropingaben inhibiert, was auf seine cholinerge Natur hinweist. Da die Magentaschen denerviert waren, schloß Grossman auf die Existenz lokaler cholinerger Reflexmechanismen. In vergleichbarer Weise darf wohl u. a. auch die schon erwähnte Gastrinfreisetzung nach Dehnung in diesem Falle der Pylorusregion als durch einen solchen lokalen cholinergen Reflex vermittelt angesehen werden (16). In einem weiteren Experiment fand Grossman (19) dann, daß derselbe einfache Dehnungsreiz bei intaktem Vagus eine wesentlich höhere Sekretionsrate verursachte als nach Denervierung. Es scheinen also im Normalfall an der Dehnungsreaktion des Magens auch vago-vagale Reflexe beteiligt zu sein, die in ihrer Wirksamkeit die lokalen cholinergen Reflexe weit übertreffen. Um sicherzugehen, daß die beobachtete Anregung der Säuresekretion durch

direkte cholinerge Einflüsse auf die Drüsenzellen und nicht etwa nur über möglicherweise freigesetztes Gastrin zustandegekommen war, hatte Grossman in diesen Versuchen vorher das Magenantrum vollständig reseziert.

Neben den genannten vielfältigen, letztlich stets zu einer Steigerung der Sekretion führenden Wirkungen des Vagus muß man nach einer Arbeit von Stening und Grossman (57) zusätzlich mit offenbar hemmenden Einflüssen rechnen. U. a. jedenfalls konnten die Autoren eine Steigerung der pentagastrinstimulierten Säuresekretion am vagal denervierten Hundemagen nach Durchtrennung der noch intakten extragastrischen Vagusfasern erzielen. Sie meinen, daß dies durch Annahme des Wegfalls eines normalerweise durch spontane Aktivität der efferenten extragastrischen Vagusfasern freigesetzten, bisher unbekannten Inhibitors zu erklären wäre.

B) DIE BEDEUTUNG VON HISTAMIN, ACETYLCHOLIN, NORADRENALIN UND SEROTONIN FÜR DIE NEUROVEGETATIV BEEINFLUSSBAREN FUNKTIONEN DER MAGENSCHLEIMHAUT

Polypeptidhormone des Magendarmtraktes werden vermutlich in besonderen Zellen synthetisiert und gespeichert. Diese, soweit bereits bekannt, weisen zusammen mit weiteren polypeptidhormonspeichernden Zellen an verschiedenen anderen Orten des Körpers weitgehend gemeinsame cytochemische und ultrastrukturelle Merkmale auf, insbesondere einen zusätzlichen Gehalt an biogenen Aminen bzw. die Fähigkeit, entsprechende Vorstufen (evt. auch die Amine selbst) aufzunehmen und durch enzymatische Decarboxylierung in die jeweiligen Amine zu überführen. Pearse (44) prägte für diese Zellen die Bezeichnung APUD (amine and precusor uptake and decarboxylation). In den APUD-Zellen

des Magens scheinen nach Untersuchungen von Hakanson et al. (21) mit gewissen Speziesunterschieden hauptsächlich die Amine Histamin - in den Mucosamastzellen bzw. bei Ratte und Maus in den enterochromaffinähnlichen Zellen - und Serotonin - z.B. in den enterochromaffinen Zellen, auch des Darms (44) - vorzukommen. Lillie et al. (35) konnten, zumindest bei Ratte und Maus, durch geeignete Färbeversuche weiterhin die Existenz eines Catecholamins zusätzlich oder an Stelle des Serotonins in den enterochromaffinen Zellen wahrscheinlich machen. Ferner scheint noch eine Speicherung von Dopamin stattzufinden, diese allerdings bei vielen Spezies nur nach vorheriger Darbietung der entsprechenden Vorstufe L-Dopa (21). Diese Eigenschaften der APUD-Zellen lassen auch an einen möglichen Zusammenhang mit der bereits geschilderten Noradrenalinsynthese aus Tyrosin in der Magenschleimhaut denken (11), ein solcher ist - falls existent- jedoch bis jetzt nicht näher erforscht.

Die Aufgabe der in den APUD-Zellen gespeicherten Amine könnte nun einmal darin gesehen werden, daß sie lediglich intrazelluläre Funktionen, beispielsweise bei der Speicherung und/oder Freisetzung der Polypeptidhormone (oder vergleichbaren Produkte) erfüllen, andererseits ist jedoch auch denkbar, daß sie-bei entsprechender Stimulation (mit den Polypeptiden) freigesetzt - eine eigenständige physiologische Funktion entfalten (22). Speziell für den Magen ist daher die Frage von besonderem Interesse, ob sich möglicherweise vergleichbare Wirkungen von Histamin und Serotonin auf die Funktionen der Magenschleimhaut den diesbezüglich gesicherten Effekten der Vagus- bzw. Sympathicuswirkstoffe Acetylcholin und Noradrenalin (bzw. des aus Tyrosin in der Magenschleimhaut gebildeten Noradrenalin) an die Seite stellen lassen.

Acetylcholin, wie teilweise schon erwähnt, erhöht Volumen und Säurekonzentration des Magensaftes (19) und setzt Gastrin frei (10). Die Bedeutung von Histamin in dieser Hinsicht ist noch unklar. In einer Untersuchung der Säuresekretion an Hunden fanden Grossman und Konturek (20), daß die säuresekretionsstimulierende Wirkung von Pentagastrin,

2-Desoxyglucose (Vagus) und Futter (Leber-Extrakt) nach Atropingabe blockiert wurde nicht aber die von Histamin, dagegen alle nach Metiamid (H_2-Blocker). Diese Ergebnisse könnten so ausgelegt werden, daß Histamin der letzte, gemeinsame Mediator für alle Weisen der Stimulation der Säuresekretion ist, also z.B. Acetylcholin bzw. Gastrin letztlich nur über die Freisetzung von Histamin wirksam sind. Die Autoren selbst vertreten eher die Hypothese, daß die Belegzellen drei verschiedene Rezeptoren für Histamin, Acetylcholin und Gastrin besitzen und die Blockade eines Rezeptors gleichzeitig die Eigenschaften eines oder beider anderen verändert. Daneben gibt es jedoch auch gute Gründe, eine bedeutende physiologische Rolle von Histamin bei der Säuresekretion anzuzwe ifeln (Johnson (29)). Noradrenalin hemmt,nach der erwähnten Arbeit von Jacobson (26), die Säuresekretion, möglicherweise über die Verminderung des Mucosablutflusses. Reed et al. (51) fanden folgerichtig eine vergleichbare Hemmung der pentagastrin- oder vagusstimulierten Säuresekretion auch nach elektrischer Reizung von Splanchnikusnervenfasern, wenn die entsprechende, während sympathischer Stimulation auftretende Blutdrucksteigerung durch Einschaltung eines Druckreservoirs in die Zirkulation aufgefangen wurde. Serotonin scheint ebenfalls die Säuresekretion zu beeinflussen. Joyner und Kokas (27) konnten bei Hühnern durch Serotoningabe (i.m.) sowohl die basale als auch die histamin- oder gastrinstimulierte Säuresekretion hemmen. Dabei war hauptsächlich das Volumen reduziert, der pH weniger und teilweise in verschiedene Richtungen verändert. Ähnliche Ergebnisse konnten durch Dehnung des Duodenums erzielt werden. In Verbindung mit der Arbeit von Bülbring und Lin (5), die die Freisetzung von Serotonin durch Druckerhöhung im Darmlumen zeigen konnten, schlossen die Autoren, daß auch hier Serotonin wesentlich mitbeteiligt ist. Entsprechend konnten sie sowohl alle durch Serotiningabe als auch durch Dehnung der Darmwand erreichbaren Hemmungen der Säuresekretion aufheben, wenn sie die Versuchstiere entsprechend mit einem Serotoninantagonisten (UML 491) vorbehandelten. Demnach wäre Serotonin möglicherweise von physiologischer

Bedeutung für die Regulation der Magensäuresekretion.

Daneben gibt es auch Hinweise für eine pathologische Rolle von Serotonin, ebenso von Catecholaminen und zwar bei der Entstehung von Stressulcera. Nicoloff et al. (39) konnten durch Adrenalininjektion in die linke Magenarterie Ulcerationen provozieren, wenn sie gleichzeitig die Sekretion stimulierten. Sie vermuten als Ursache lokale Gefäßspasmen mit nachfolgender Ischämie bestimmter Bezirke der Schleimhaut bei gleichzeitig starker Säureproduktion durch andere. Vergleichbares fanden Ozdemir und Zimmermann (42) für Serotonin. Entsprechende Behandlung von Ratten mit Serotonin führte zu mikrozirkulatorischen Veränderungen im Sinne einer Ischämie und Ulcerationen, ähnlich wirkte sich ein durch Bewegungshinderung erzeugter Stress aus. Durch Serotoninantagonisten (UML 491) ließen sich im ersten Fall die Ulcerationen ganz, im zweiten teilweise reduzieren.

Die Pepsinsekretion,als eine weitere Funktion der Magenschleimhaut, scheint im wesentlichen durch Acetylcholin stimuliert zu werden (19), eventuell sind dabei auch Noradrenalin (Sympathicus) und Histamin beteiligt (1). Die Schleimsekretion schließlich steht offensichtlich hauptsächlich unter vagaler (Acetylcholin) Kontrolle (15).

C) ANTACIDA - IHR WIRKUNGSMECHANISMUS

a) Bedeutung der Säurebindungskapazität

Ein peptisches Ulcus kann sich immer dann entwickeln, wenn das Gleichgewicht zwischen schleimhautschützenden und -angreifenden Mechanismen gestört ist (12). Mit therapeutischen Maßnahmen kann man versuchen, entweder die aggressiven Mechanismen zu bremsen oder die defensiven zu fördern. Die beiden hauptsächlichen für die andauende Wirkung

des Magensaftes verantwortlichen Faktoren sind Pepsin und Salzsäure (3, 50). Da die Aktivität des Pepsins von einer entsprechenden Säurekonzentration abhängt und oberhalb pH 4-5 praktisch erloschen ist, besteht die Möglichkeit, beide Faktoren durch ausreichende Neutralisierung der Salzsäure gleichzeitig weitgehend auszuschalten (3, 50). Man verwendet dazu schwache Basen, die Antacida. Neben ihrer Neutralisationskapazität ist bei einigen u. a. noch mit der zusätzlichen Eigenschaft der Inaktivierung von Pepsin z. B. durch Absorption zu rechnen (49).

Die idealen Anforderungen an ein Antacidum, bei Nebenwirkungsfreiheit zu einer effektiven, lang anhaltenden Neutralisation der Magensäure zu führen, scheint derzeit von keinem Präparat erfüllt (12). Für die limitierte Wirkungsdauer auf höchstens 30 - 50 min. in vivo, die offensichtlich auch durch Dosiserhöhung nicht wesentlich zu überschreiten ist, wird als der bedeutendste Faktor die Entleerung der Antacida aus dem Magen verantwortlich gemacht (Grossman (17)). Allerdings dürften die bei nüchternen Patienten gewonnenen Daten nicht ganz der tatsächlichen therapeutischen Situation entsprechen, wo Antacida im Zusammenhang mit Mahlzeiten eingenommen werden. Sommer et al. (56) fanden diesbezüglich zwar, daß die durch eine Probemahlzeit erzielte pH-Anhebung im Magen durch Beigabe eines bestimmten Antacidums nicht weiter beeinflußt werden konnte, Fordtran et al. (14) kamen jedoch schon früher zu dem Ergebnis, daß die Wirkung von Antacida eine Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen noch nach über 3 Stunden signifikant nachweisbar war. Phillip et al. (47) interpretieren ihre neuerdings vorgestellten Untersuchungsergebnisse über die Wirkung von Antacida auf die peptone-stimulierte Säuresekretion in ähnlicher Weise.

Die entscheidende Frage aber, ob Antacida auf Grund der geschilderten Wirkungsmöglichkeiten nun auch tatsächlich zu einer rascheren Heilung einer Ulcuskrankheit führen, ist umstritten (3, 38, 47, 50). Lediglich die schmerzstillende Wirkung wird allgemein anerkannt.

b) Bedeutung der Ionenart und -konzentration

Der eigentlich neutralisierend wirkende Bestandteil der Antacidaverbindungen ist allein deren anionische Komponente. Weitere Eigenschaften aber wie Löslichkeit oder besondere Nebenwirkungen werden durch das entsprechende Begleitkation wesentlich mitbestimmt. Im einzelnen zeigen das folgende Beispiele:

Natriumbicarbonat ist im Hinblick auf seine Neutralisationsfähigkeit sehr effektiv; vergleichbare Eigenschaften haben in dieser Beziehung Calciumcarbonat und Magnesiumoxid bzw. -carbonat. Alle binden sie die Salzsäure in einer stöchiometrischen Reaktion, wobei aber die Gefahr der Übertitration gegeben ist (12). In einem in vitro Modellversuch, der u.a. auch die Magenentleerung zu berücksichtigen suchte, konnte Schnekenburger (52) die Erreichtung entweder sehr hoher pH-Werte, insbesondere mit Magnesiumoxid bzw. -carbonat, oder eine verhältnismäßig schnell abklingende Wirkung der in einem etwas günstigeren pH-Bereich puffernden Gemische mit einfachen Carbonaten darstellen. Ein Unterschied zwischen den genannten Antacida besteht darin, daß Natriumcarbonat - wie alle Natriumverbindungen - im Gegensatz zu den anderen praktisch vollständig löslich ist und daher leicht resorbiert wird. Es kann u.U. schon bei niedrigen Konzentrationen zu einer metabolischen Alkalose führen, was die therapeutische Einsetzbarkeit limitiert (3).

Antacida mit anderen Wirkungscharakteristiken sind die Silikate des Magnesiums bzw. Aluminiums (Magnesiumsilikat, Magnesiumaluminiumtrisilikat usw.) und das Aluminiumhydroxid. Es sind, darin vergleichbar dem Calziumcarbonat und dem Magnesiumhydroxyd bzw. -carbonat alles schwerlösliche Verbindungen, die ihre Wirkung erst durch direkte Reaktion mit der Magensäure entfalten (3). Der Wirkungsbeginn kann daher je nach Reaktionsfähigkeit mehr oder weniger verzögert sein. Schnekenburger fand, daß gerade bei Aluminiumhydroxid die Wirkung erst extrem spät einsetzt (52). Der entscheidende Vorteil dieser zweiten Gruppe von

Verbindungen scheint, daß sie in einem als günstig angesehenen pH-Bereich von 3-5 ohne Gefahr der Erreichung zu hoher pH-Werte puffern und die Wirkung dabei verhältnismäßig lang andauern kann. Die besten Ergebnisse aller Antacida in Schnekenburgers Versuch erzielten in dieser Hinsicht Magnesiumaluminiumsilikate. Ferner wird zur Erklärung der recht guten Wirkung in vivo diskutiert, ob auf Grund der gelförmigen Beschaffenheit der Aluminiumhydroxidsuspension bzw. der durch Reaktion der Silikate mit Magensäure entstehenden Polykieselsäure bei diesen Antacida neben der reinen Neutralisationsfähigkeit noch mit zusätzlichen, absorbierenden bzw. schleimhautschützenden Eigenschaften gerechnet werden muß (12). Gesichert scheinen jedenfalls die absorbierenden und damit inaktivierenden Eigenschaften zumindest des Aluminiumhydroxids für Pepsin (49) außerdem für bestimmte Medikamente (3, 50).

Bei allen Antacida können die Kationen, die beim Natriumcarbonat von vorneherein frei vorliegen, bei den übrigen durch Reaktion mit der Magensäure als Chloride freigesetzt werden, konzentrationsabhängig spezifische Nebenwirkungen entfalten. So stellt resorbiertes Natrium bei Patienten mit Natriumretention eine entsprechende Gefahr dar (3). Bei calciumhaltigen Antacida kann es auch bei therapeutischen Dosen vereinzelt zu Hypercalcämie und evtl. nachfolgend zur Einschränkung der Nierenfunktion kommen (50). Ferner wirken sie auf den Darm obstipierend. Magnesiumionen rufen durch lokale Wirkung Diarrhoen hervor, resorbiert führen sie nur bei mangelnder Exkretion bei Nierenkranken zu entsprechenden Nebenerscheinungen (3, 38). Schäden durch resorbierte Aluminiumionen sind nicht bekannt, jedoch wirkt im Darm verbliebenes Aluminium obstipierend und bildet unlösliche Verbindungen mit Phosphat, sodaß dieses nicht mehr resorbiert werden kann (38). Ferner scheint das Aluminiumion pepsininhibierende Eigenschaften zu haben.

c) Wirkung auf die Säureproduktion

Das Problem der Beeinflussung der Säureproduktion durch Antacida-einnahme im Sinne einer nachträglichen Steigerung scheint sich hauptsächlich auf die Calcium-haltigen Antacida zu konzentrieren. So fanden Levant et al. (34), daß nach oraler Gabe von einzelnen Dosen Calciumcarbonat die Säuresekretion nüchterner, gesunder wie auch an Duodenalulcus erkrankter Patienten für 2 Stunden signifikant über basale Werte anstieg. Der Serumgastrinspiegel war ebenfalls erhöht. Da entsprechende Dosen von Natriumcarbonat weder eine deutliche Wirkung auf die Säuresekretion noch den Serumgastrinspiegel zeigten, vermuten die Autoren, daß die gewöhnlich mit der Antacidagabe verbundene Neutralisierung des Magenantrums allein in dieser Hinsicht offenbar keine Reaktion bewirkt, im Falle des Calciumcarbonats also eher ein spezifischer Effekt des Calciums vorliegt. Die Stimulierung der Säuresekretion durch Calcium könnte dabei teilweise durch die Gastrinfreisetzung vermittelt sein. Zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der Gastrinfreisetzung kamen auch Scholten et al. (53), im Gegensatz zu Feurle (13), der auf Grund seiner Untersuchungen u. a. zu dem Schluß kam, daß diese möglicherweise doch durch bloße Anhebung des intragastrischen pH positiv beeinflußt werden kann.

Der Acid rebound, d. h. die den Ausgangswert übersteigende Säuresekretion nach alleiniger oraler Zufuhr von Calciumcarbonat, konnte in einer Untersuchung von Paul et al. (43) durch gleichzeitige orale Gabe von Magnesiumoxid unterdrückt werden. Der hier vermutete antagonistische Effekt des Magnesiums auf die Wirkungen des Calciums bezüglich der Säuresekretion konnte von Holtermüller et al. (24) unter ähnlichen Bedingungen nicht bestätigt werden. Unter anderen Bedingungen jedoch, die die intravenöse statt orale Zufuhr von Calcium bzw. Magnesium einschließen, scheint eindeutig ein Antagonismus zu bestehen (Christiansen et al. (7)).

Die neben einer akuten Beeinflussung ebenfalls denkbaren Veränderungen der Säureproduktion nach chronischer Einnahme von Antacida wurde von Caldwell et al. (6) untersucht. Sie fanden bei Vergleich von basaler und histamin- bzw. durch Essen stimulierter Säuresekretion vor und nach 6 Wochen regelmäßiger Antacidaeinnahme mit und ohne Calciumgehalt durch 20 normale Versuchspersonen dafür keinen Hinweis.

D) DIE BEDEUTUNG DES EIWEISSANTEILS IN DER NAHRUNG FÜR DIE SÄUREBILDUNG UND -BINDUNG

Bei Gabe eines nichtpuffernden Alkoholprobetrunkes wird der pH-Verlauf im Magen im wesentlichen von der Menge der sezernierten Salzsäure bestimmt, lediglich kann ein Teil der Säure durch Eiweißkörper des Magensaftes gebunden werden. So findet man gewöhnlich nach Alkoholprobetrunk bereits nach 10-15 min. freie Säure (Bramstedt (4)). Nach Verabreichung eines stark puffernden Probetrunks, z.B. Milch, verläuft die pH-Kurve völlig anders. In diesem Falle wird die sezernierte Salzsäure zusätzlich durch die Eiweißkörper und eventuell andere pufferungsfähige Substanzen des Probetrunks gebunden. Bramstedt konnte zeigen, daß nach Gabe von 500 ml Magermilch im abgesaugten Nüchternsekret bei normaciden Personen erst nach 100 min. ein pH von 2 wieder erreicht wurde. Maiwald (36) fand, daß nach Gabe von 200 ml einer 3,5 % Natriumkaseinatlösung während der gesamten Beobachtungszeit (60 min.) keine freie Säure im Magen auftrat. Es scheint, daß die Eiweißkörper der Nahrung durch Pufferung der sezernierten freien Säure über einen relativ langen Zeitraum schwach saure pH-Werte im Magen aufrecht erhalten und damit für den Beginn des eigenen Abbaus durch Kathepsin einen optimalen Wirkungsbereich schaffen (4, 36).

Zur Frage des genauen Verlaufs der Proteolyse im Magen konnte Bram-

stedt (4) zeigen, daß unter den schwach sauren pH-Bedingungen zu Beginn der Verdauung bereits eine Eiweißspaltung stattfinden muß, die zur Bildung von tryptophan- und tyrosinhaltigen Spaltprodukten zu führen scheint. Ferner ließ sich unter diesen Bedingungen auch eine Histidin-, Arginin- und Cysteinabspaltung nachweisen. Maiwald (36) konnte dies durch neuerliche Untersuchungen bestätigen. Er fand auch, daß der weitere Verlauf der Proteolyse offenbar wesentlich von der Fähigkeit des Magens abhängt, trotz der Pufferkapazität der Nahrungseiweiße noch freie Säure zu bilden. In diesem Fall ist die Abspaltung tryptophan/tyrosinhaltiger Peptide verstärkt, vor allem kommt es zur Bildung einer Vielzahl kleiner und kleinster tryptophan/tyrosinhaltiger Spaltprodukte, wahrscheinlich in der Hauptsache Dipeptide, was sich bei Fehlen freier Säure nicht nachweisen läßt. Eine Übersäuerung allerdings wirkt wieder hemmend auf die Proteolyse.

Die offensichtlich weitreichende Bedeutung der auf diese Weise bei der Verdauung der Nahrung durch Abbau des Eiweißanteils scheinbar relativ rasch aber je nach Säurekonzentration qualitativ und quantitativ verschieden entstehenden Proteinspaltprodukte für die Rückwirkung auf die Säurebildung wurde bereits dargestellt.

III. FRAGESTELLUNG

A) Verändert der Zusatz von Lactalbumin zu einem Tyrosin/Antacidumgemisch die durchschnittliche Säurekonzentration des Magensaftes nach Pentagastringabe, wenn das Eiweiß gleichzeitig mit dem Tyrosin/Antacidumgemisch intragastral eingebracht und anschließend fraktioniert die Säureproduktion kontrolliert wird?

B) Lassen sich neben einer Beeinflussung der Konzentration des durch Eiweiß veränderten Magensekrets auch Änderungen der durchschnittlichen Säureleistungswerte nachweisen?

IV. PATIENTENGUT; VERFAHREN DES VORGEHENS BEI DER UNTERSUCHUNG, SONDIERUNG UND QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER MAGENSEKRETION. AUSWERTUNG UND GRUNDLAGEN DES VERGLEICHS

Insgesamt wurden 30 Patienten im Rahmen der klinischen Diagnostik untersucht, davon waren 6 weiblichen, 24 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 49,9 Jahre. 14 Patienten litten an Magen- bzw. Duodenalulcera, 3 davon zusätzlich an einer Magenausgangsstenose. 9 Patienten waren bereits vagotomiert, 3 Patienten hatten schon einmal einen Magendurchbruch, je ein Patient litt an Anaemie, einer Hiatushernie, Vitaminmangel und Gelenkbeschwerden bzw. hatte eine Magenoperation nach Billroth I hinter sich.

Die Kontrollgruppe wurde der Arbeit Dahlins (11) entnommen. Sie besteht aus 20 Versuchspersonen, 9 weiblichen und 11 männlichen, Durchschnittsalter 45,0 Jahre. 7 der Patienten Dahlins litten an Anaemie, 5 waren Magenulcuspatienten, 3 schon vagotomiert und je einer mit rezidivierendem Magenulcus, rezidivierendem Duodenalulcus, Duodenalulcusverdacht, Hiatushernie und allgemeinen Magenbeschwerden.

Der Magen des seit 12 Stunden nüchternen Patienten wurde mit einer Magensonde von 16 Ch Durchmesser (Kaslow^{R}) sondiert. Anschließend wurden durch einmalige Aspiration ca. 20 ml Magensaft zur groben Orientierung etwa über evt. noch vorhandene Speisereste vor Gabe der Testsubstanz gewonnen. Die Testsubstanz bestand aus Eisenmagnesiumsilikat 10,0 g, Lactalbumin 1,5 g und L-Tyrosin 0,1 g und wurde suspendiert in 50 ml ca. 30^{o} warmen Wasser über die Magensonde in den

Magen der Patienten eingebracht. Nach 30 min. wurde mit der kontinuierlichen Aspiration von Magensaft am auf der linken Seite liegenden Patienten begonnen, fraktioniert in 15-min.-Portionen. Nach der II Fraktion (30 min. nach Beginn der Absaugung) wurde die Säuresekretion mit einer Dosis von 6 µg/kg Körpergewicht Pentagastrin s.c. maximal stimuliert und anschließend weitere 6 Fraktionen gewonnen. Von jeder Fraktion wurde das Volumen bestimmt und je 10 ml davon gegen 0,1 N Natronlauge titriert bis zum Farbumschlag des Indikators Diaminoazobenzol (Umschlagspunkt pH 3) zur Bestimmung der freien Säure, dann bis zum Farbumschlag von Phenolrot (Umschlagspunkt pH 7,4) zur Bestimmung der Konzentration der gesamten Säure. Unter Verwendung der Werte von Volumen und Säurekonzentration der freien Säure wurden BAO und PAO bestimmt.

Aus den Einzelwerten der Patienten wurden die Mittelwerte für die Gesamtgruppe als Grundlage des Vergleichs mit der Kontrollgruppe errechnet.

Die entsprechenden Werte der Kontrollgruppe wurden von Dahlin (11) nach genau derselben Methodik und Auswertung gewonnen. Er verwendete als Puffersubstanz eine Mischung aus 5 g Aluminiummagnesiumsilikat mit 0,1 g L-Tyrosin.

Zusätzlich wurde noch aus den entsprechenden Mittelwerten der eigenen bzw. der Dahlin'schen Gruppe für jede Fraktion das Produkt aus Säurekonzentration und Volumen sowohl mit dem Wert der freien als auch der gesamten Säure gebildet.

V. ERGEBNISSE

A) ERGEBNISSE DER EIGENEN GRUPPENUNTERSUCHUNG

Die Magensäureproduktion der Patienten betrug im basalen Sekretionsstadium in der Fraktion II 28,4 ml/15 min. Nach der Pentagastrinstimulation stieg sie kontinuierlich bis zu 74,2 ml/15 min. in der Fraktion 3, fiel anschließend auf 47,2 ml/15 min. in der Fraktion 4 um in der darauffolgenden noch einmal vorübergehend auf 50,3 ml/15 min. anzusteigen. In Fraktion 6 fand sich dann nur noch eine Saftproduktion von 37,5 ml/15 min.

Die Konzentration der freien Säure lag im Stadium der basalen Säuresekretion in Fraktion II bei 6,5 mVal/l. Nach Pentagastrin stieg sie bis zu einem Gipfelwert von 42,8 mVal/l in Fraktion 4, dabei eine S-förmige Kurve beschreibend. Anschließend fiel die freie Säure bis zu einem Wert von 34,7 mVal/l in der 6. Fraktion wieder ab. Die Gesamtsäurekonzentration zeigte im wesentlichen den gleichen Verlauf, ausgehend von 18,9 mVal/l in Fraktion II über 62,8 mVal/l in Fraktion 3 bzw. 61,7 mVal/l in Fraktion 4 bis zu 54,9 mVal/l in der letzten Fraktion. Dabei nahm die Differenz beider Kurven, die der Konzentration der gebundenen Säure entspricht, bis zu Fraktion 3 stetig zu, um dann annähernd konstant zu bleiben.

Die Produktzahlen aus Säurekonzentration und Volumen der einzelnen Fraktionen, als Maß für die in dem jeweiligen Beobachtungszeitraum von 15 min. sezernierten Säuremengen, zeigten für die Werte der freien Säure einen Anstieg von 0,18 mVal H^+/ 15 min. in Fraktion II bis zu einem Maximum von 3,1 mVal H^+/ 15 min. in der 3. Fraktion, dann

einen Abfall auf rund 2 mVal H^+/ 15 min. in den Fraktionen 4 und 5 bzw. 1,3 mVal H^+/ 15 min. in Fraktion 6. Mit den Werten der gesamten Säure ergab sich ein ähnlicher Verlauf mit 0,54 mVal H^+/ 15 min. im Basalstadium, 4,6 mVal H^+/ 15 min. in Fraktion 3, 2,9 mVal H^+/ 15 min. jeweils in den Fraktionen 4 und 5 bzw. 2 mVal H^+/ 15 min. in der letzten Fraktion. Der Abstand dieser beiden Kurven vergrößerte bzw. verringerte sich dabei mit Zunahme bzw. Abnahme der sezernierten Säuremenge.

Der BAO betrug 1,79 mVal H^+/Std., der PAO 16,19 mVal H^+/Std.

B) VERGLEICH DES EIGENEN ERGEBNISSES MIT DENEN UNTER AUSSCHLIESSLICHER VERWENDUNG VON TYROSIN/ANTACIDUM

Das jeweils sezernierte Magensaftvolumen liegt in der Vergleichsgruppe deutlich unter dem der eigenen Patientengruppe, allerdings mit größeren Schwankungen im Ausmaß. So sind die Werte in den Fraktionen 2 und 4 noch annähernd gleich, während in den Fraktionen 3 und 5 jeweils eine Differenz von mehr als 20 ml besteht. Auch die Konzentration der freien Säure liegt bei der Vergleichsgruppe in den ersten Fraktionen niedriger, der Anstieg verläuft erst flacher, dann steiler als in der eigenen Gruppe. Im Gipfelpunkt in der 4. Fraktion schließlich ist die Konzentration der freien Säure in der Vergleichsgruppe höher als in der eigenen Gruppe, im weiteren Verlauf jedoch auch wieder niedriger. Die Gesamtsäurekonzentration ist bei Dahlin zu Beginn geringfügig niedriger, auf Grund eines wesentlich steileren Verlaufs der entsprechenden Kurve, nach der Pentagastrinstimulation jedoch übertrifft sie bald (ab der 2. Fraktion) die Werte der eigenen Patientengruppe und bleibt in der Folge wesentlich darüber. Die Produktzahlen aus Säurekonzentration und Volumen waren mit den Werten der freien Säure für die Vergleichsgruppe mit Ausnahme

der 4. Fraktion z.T. wesentlich geringer, vor allem in den ersten Fraktionen. Mit den Werten der gesamten Säure berechnet zeigte sich dagegen summarisch eine annähernde Gleichheit beider Gruppen, wobei im einzelnen die Vergleichsgruppe in den Fraktionen II, 1, 3 und 5, die eigene Gruppe in den Fraktionen 2, 4 und 6 den geringeren Wert aufzuweisen hatte. BAO und PAO lagen in der Vergleichsgruppe jeweils niedriger.

C) ZUSAMMENFASSUNG DES ERGEBNISSES

Der Wirkungsvergleich zwischen Puffersubstanzen, bestehend aus Tyrosin/Lactalbumin/ Fe-Mg-Silikat bzw. Tyrosin/Al-Mg-Silikat zeigt, daß der Zusatz von Albumin zu einem Tyrosin/Antacidumgemisch unter vergleichbaren Bedingungen 1.) zu einer deutlichen Vermehrung des sezernierten Magensaftvolumens führt 2.) den Anstieg der im Basalsekret vergleichsweise erhöhten Säurekonzentration im weiteren Verlauf (nach Pentagastrinstimulation) jedoch zu reduzieren vermag, was vor allem für die gesamte Säure gilt.

Damit ergeben sich für die Säuresekretionsleistung im basalen Sekretionsstadium bei Zusatz von Lactalbumin in jedem Fall erhöhte Werte gegenüber reinem Tyrosin/Antacidumgemisch, nach Pentagastrinstimulation gilt dies nur noch für die Sekretionsleistung an freier Säure, die Sekretionsleistung an gesamter Säure zeigt sich hier im wesentlichen unbeeinflußt.

Mittelwerte der eigenen Gruppe

Fraktion	I	II	1	2	3	4	5	6
Volumen in ml/15 min	76,5	28,4	43,9	54,3	74,2	47,2	50,3	37,5
Freie Säure in mVal/l	3,2	6,5	14,4	27,7	42,4	42,8	39,5	34,7
Gesamte Säure in mVal/l	13,9	18,9	30,8	46,3	62,8	61,7	58,0	54,9
Säureleistung an freier Säure in mVal H^+/15 min.	0,24	0,18	0,63	1,5	3,1	2,0	2,0	1,3
an gesamter Säure in mVal H^+/15 min.	1,0	0,54	1,35	2,5	4,6	2,9	2,9	2,0

BAO: 1,79 mVal H^+/Std.

PAO: 16,19 mVal H^+/Std.

Ergebnisse der Vergleichsgruppe

Fraktion	I	II	1	2	3	4	5	6
Volumen in ml	52, 1	17, 9	24, 6	54, 8	52, 1	43, 2	29, 5	30, 0
Freie Säure in mVal/l	0	1, 6	2, 5	13, 1	36, 0	49, 0	35, 5	38, 0
Gesamte Säure in mVal/l	11, 6	13, 8	24, 8	54, 0	84, 4	86, 2	72, 0	72, 2

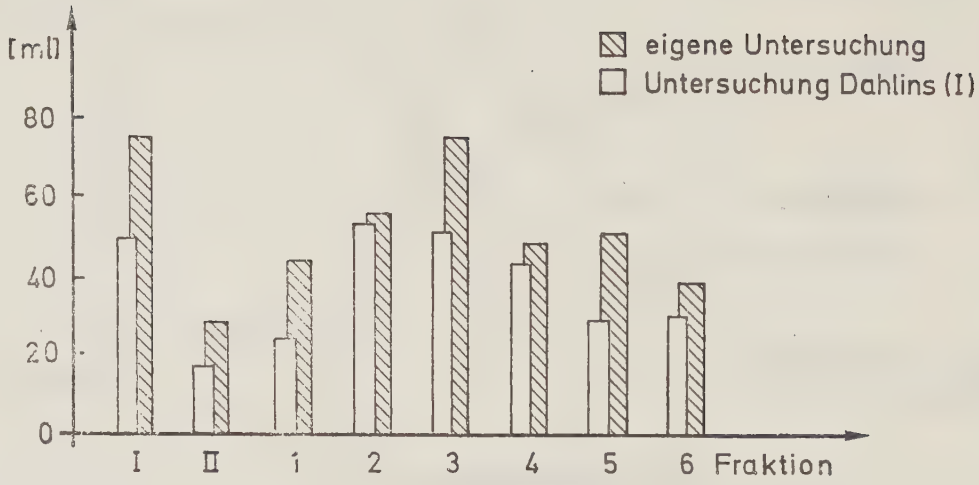
BAO: 0, 25 mVal H^+/Std.

PAO: 10, 22 mVal H^+/Std.

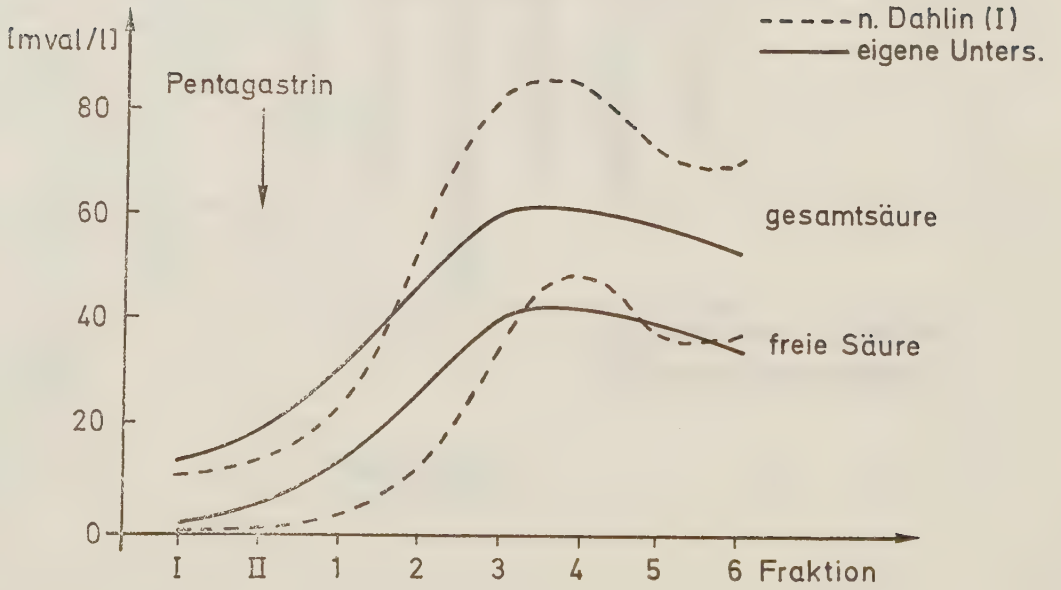
Säureleistungswerte der Vergleichsgruppe

an freier Säure in mVal H^+/15 min.	0	0, 03	0, 06	0, 7	1, 9	2, 1	1, 0	1, 1
an gesamter Säure in mVal H^+/15 min.	0, 6	0, 25	0, 6	2, 9	4, 4	3, 7	2, 1	2, 2

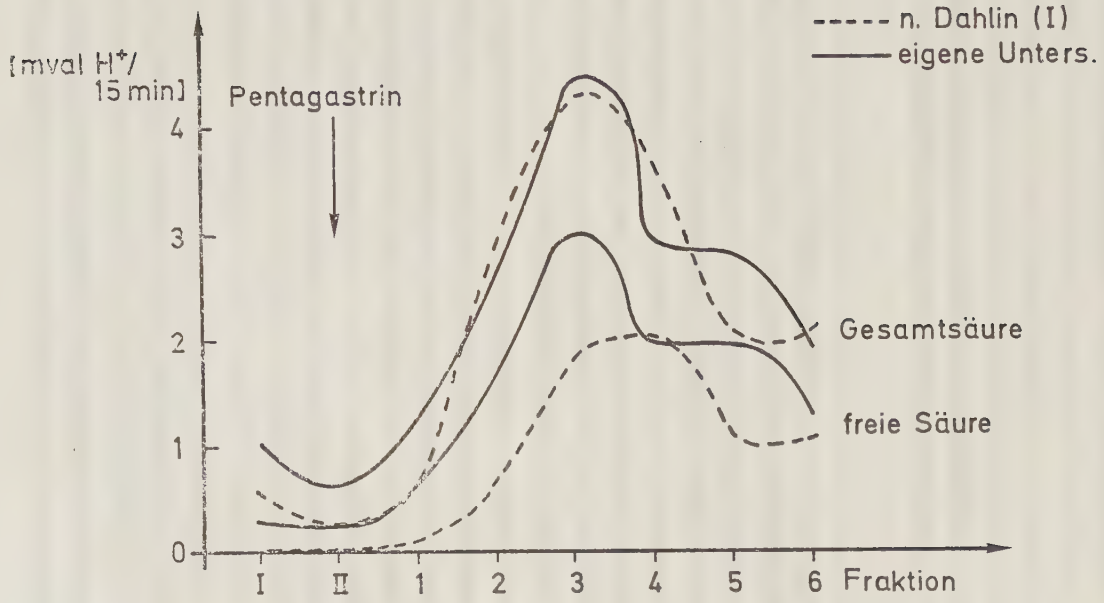
Volumen


[ml]
80
60
40
20
0
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion
eigene Untersuchung
Untersuchung Dahlins (I)

Säurekonzentrationen



Säuresekretionsleistung



VI. DISKUSSION

A) DISKUSSION DER METHODIK UND DES VERSUCHS-ABLAUFS SOWIE DES AUSWERTVERFAHRENS

Neben den üblichen Meßungenauigkeiten wurden im Rahmen der Methodik im wesentlichen zwei zusätzliche, systematische Fehlerquellen in Kauf genommen. Zum einen wurde auf eine röntgenologische Kontrolle der Lage der Sonde verzichtet, zum anderen die Speichelsekretion nicht berücksichtigt. Da bei der Untersuchung der Vergleichsgruppe jedoch die gleichen Fehlerquellen bestanden, was durch strikte Einhaltung des vorgegebenen Versuchsablaufs gesichert war, scheint ein Vergleich der Ergebnisse von daher trotzdem möglich.

Sodann ist die Frage nach der Einheitlichkeit der Patientengruppen als weitere Voraussetzung für einen Vergleich zu stellen. Es zeigt sich, daß in der Vergleichsgruppe der Anteil der weiblichen Patienten (45 %) weit größer ist als in der eigenen (26 %). Da die Säurewerte bei weiblichen Personen gegenüber den männlichen niedriger liegen, ist allein von daher in der eigenen Versuchsgruppe mit etwas höheren Werten zu rechnen. Einer groben Abschätzung zufolge dürfte diese Abweichung in der Größenordnung von 5-10 % liegen. Ferner ist in der Vergleichsgruppe der Anteil der Anaemiepatienten und in der eigenen Gruppe der der bereits vagotomierten jeweils größer als in der anderen Gruppe. Die Vergleichbarkeit scheint jedoch insgesamt auch dadurch nicht gefährdet zu sein.

Eine echte Abweichung von den Versuchsbedingungen der Vergleichsgruppe mußte bei der Wahl des Antacidums eingegangen werden (statt

des Aluminiummagnesiumsilikats wurde ein Eisenmagnesiumsilikat verwendet). Dies erwies sich deshalb als notwendig, weil nicht auszuschließen war, daß das Aluminiumion die in der eigenen Versuchsanordnung erwartete, erwünschte Proteolyse des Lactalbumins im Patientenmagen hemmen könnte (s. allg. Teil). Die damit eingegangene Fehlermöglichkeit ist als verhältnismäßig gering einzuschätzen, da sich die puffernden Eigenschaften des Antacidums nicht wesentlich geändert haben dürften, und besondere störende Nebenwirkungen durch das Eisenion nicht zu erwarten waren.

Im Rahmen der Ergebnisse nimmt der Wert der I Fraktion eine durch den Versuchsablauf bedingte Sonderstellung ein und zwar aus folgenden Gründen: Da das Magensekret vor Gewinnung der I Fraktion nicht abgesaugt wurde, und sich daher in dieser Fraktion zusätzlich zu dem während der 15. min. der Gewinnung der Fraktion noch sezernierten Sekret befindet, läßt sich kein genauer Zeitraum angeben, innerhalb dessen die gesamte Menge produziert wurde. Weiter sind Volumen und Säurekonzentration dadurch verfälscht, daß mit der Testsubstanz ein entsprechendes Volumen von außen eingebracht wurde. Schließlich ist durch das sich praktisch vollständig in der I Fraktion befindende Antacidum u. a. auch eine Verschiebung des Verhältnisses von gebundener zu freier Säure zu erwarten. Dies hat die Konsequenz, daß die einzelnen Werte der I Fraktion beider Gruppen zwar untereinander verglichen, aber nur mit Vorbehalt mit den Werten der folgenden Fraktionen in Zusammenhang gebracht werden können. Unumgänglich war dies allerdings bei der Berechnung des BAO um die Vergleichbarkeit mit dem entsprechenden Wert der Vergleichsgruppe zu gewährleisten.

Für die Berechnung von BAO und PAO wurde in Anlehnung an die Vergleichsgruppe bei der Auswertung der Versuchsdaten auf die Werte der freien Säure zurückgegriffen. Dies bedeutet, daß BAO und PAO weniger den tatsächlichen Säureausstoß als vielmehr den Differenzbetrag zwischen Säureausstoß und der Sekretion puffernder Substanzen darstellen.

Durch Bildung der Produktzahlen aus Säurekonzentration und Volumen mit den Werten der gesamten Säure aller Fraktionen wurde jedoch ebenso auch ein Parameter für die Gesamtsäuremengen geschaffen. Aus Gründen zusätzlicher Vergleichsmöglichkeit wurden diesen noch die Produktzahlen aus Säurekonzentration und Volumen aller Fraktionen mit den Werten der freien Säure gegenübergestellt. Betont werden soll dabei noch einmal der Unterschied in der Berechnung von BAO bzw. PAO, die von den Einzelergebnissen jedes Patienten ausgehend ermittelt und den Produktzahlen aus Säurekonzentration und Volumen, die mit den bereits vorliegenden Mittelwerten der Gesamtgruppen gebildet wurden.

Eine weitergehende statistische Behandlung der Versuchsdaten erwies sich bei den gegebenen Patientenzahlen wegen der überaus großen, inter- und intraindividuellen Schwankungen als nicht sinnvoll.

B) DISKUSSION DER ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER LITERATURANGABEN DES ALLGEMEINEN TEILS

Durch den Zusatz von Albumin zu einem Antacidum/Tyrosingemisch können nach den Ergebnissen bisheriger Arbeiten im wesentlichen folgende Vorgänge im Magen erwartet werden: Einmal wäre es denkbar, daß aus dem Albumin durch Proteolyse u. a. zusätzliches Tyrosin freigesetzt wird (Maiwald (36)), welches ebenso wie das von vorneherein beigegebene Tyrosin von der Magenwand aufgenommen und dort zu Noradrenalin umgebaut (Maiwald, Ries und Turner (37)), letztlich auf die Säuresekretion noch stärker hemmend einwirken könnte. Andererseits muß man nach den Untersuchungen z. B. von Konturek et al. (32) aber auch mit einer Stimulierung der Säuresekretion durch die Proteinspaltprodukte rechnen. Die Ergebnisse zeigen nun bei Betrachtung der Sekretionsleistung an Gesamtsäure, daß die sezernierte Gesamtsäuremenge nach Pentagastrin-

stimulation durch den Lactalbuminzusatz offenbar unbeeinflußt bleibt, wenn auch bei Lactalbumingehalt der Puffersubstanz die Säurekonzentration auf Grund des größeren, sezernierten Volumens niedriger liegt. Es scheint sich der mögliche, die Säuremenge erniedrigende, Effekt eines vermehrten Tyrosinangebots nicht direkt auswirken zu können. Es kommt aber auch nicht zu der ebenfalls denkbaren Steigerung der Säuresekretionsbereitschaft des Magens. Davon ausgenommen scheint zu einem gewissen Grade die Basalsekretion, sie erweist sich unter Einwirkung der eiweißhaltigen Puffersubstanz gegenüber Versuchsergebnissen der Vergleichsgruppe leicht erhöht. Beim Vergleich der Werte von BAO und PAO bzw. der Säuresekretionsleistung an freier Säure in den einzelnen Fraktionen ergibt sich allerdings ein deutlicher Unterschied: In der Vergleichsgruppe ist die Menge an freier Säure geringer, es scheint also ein größerer Säureanteil in gebundener Form vorzuliegen. Für die Säurebindung sind vermutlich sezernierte Schleimstoffe und andere puffernde Substanzen des Magensaftes verantwortlich zu machen.

C) WERTUNG DER BEFUNDE FÜR DIÄTETISCHE UND THERAPEUTISCHE ÜBERLEGUNGEN BEI DER BEHANDLUNG VON MAGENKRANKEN

Insgesamt ergibt die eigene Untersuchung mit gewissen Vorbehalten (verschiedene Basalsekretion der untersuchten Patientengruppen), daß der bereits in der Vergleichsuntersuchung festgestellte, die Säuresekretion auf längere Sicht sogar während der Stimulation durch Pentagastrin hemmende Effekt eines Antacidum/Tyrosingemisches durch die Beigabe von Eiweiß zwar nicht verstärkt, aber doch relativ unbeeinflußt erhalten werden kann. Wertet man diese Befunde im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung dieses Prinzips als Säurebremse bei der Behandlung von Magenkranken, wäre zu erwarten, daß zum einen bei nor-

maler therapeutischer Anwendung also bei essenden Patienten der Eiweißgehalt der Nahrung den säurehemmenden Effekt des Tyrosins zumindest nicht zunichte macht, zum anderen, daß dieser Effekt nicht konzentrationsabhängig ist, d.h. durch Einbringen größerer Mengen Tyrosin bzw. Verstärkung der proteolytischen Aktivität nicht unbegrenzt weiter verändert werden kann.

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von einer anderen Arbeit (11) über den - durch fraktionnierte Magensaftanalyse erfaßten - säuresekretionsmindernden Effekt eines vor Pentagastrinstimulation in den Magen eingebrachten Antacidum/Tyrosingemisches bei einer Gruppe von 20 Patienten wurde bei weiteren 30 Patienten die Wirkung der zusätzlichen Beigabe von Lactalbumin zu dem Antacidum/Tyrosingemisch unter sonst gleichen Versuchsbedingungen geprüft.

Es zeigte sich, daß die gleichzeitige Applikation von Lactalbumin im Vergleich mit den entsprechenden Werten bei Verwendung des reinen Antacidum/Tyrosingemisches

a) die basale Säurekonzentration anhebt

b) die nach Pentagastrinstrimulation meßbare Konzentration freier Säure senkt

c) über eine vermehrte Volumenleistung letztlich doch eine höhere Sekretionsleistung an freier Säure verursacht

d) die Sekretionsleistung an Gesamtsäure unter Pentagastrinstimulation im wesentlichen unbeeinflußt läßt.

Die möglichen funktionellen Zusammenhänge werden besprochen.

Herrn Professor Dr. med. L. MAIWALD möchte ich für die Überlassung des Themas und Betreuung der Arbeit herzlich danken, ebenso Herrn Professor Dr. med. K. KOCHSIEK für die Übernahme des Korreferates.

Frau NOWOTNY bin ich für die unentbehrliche Hilfe bei der technischen Durchführung der Versuche sowie der Literaturbeschaffung sehr dankbar.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

(1)	Altamirano, M., Chiang, L., Bravo, I.	Effect of sympathetic stimulation on gastric secretion of pepsinogen. Am. J. Physiol. 199, 131-135 (1960).
(2)	Andersson, S., Elwin, C.-E.	Relationship between antral acidity and gastrin releasing potency of chemical stimulants. Acta physiol. scand. 83, 437-445 (1971).
(3)	Today' s Drugs - Antacids	Brit. Med. Journal 35 - 36 (1970 I).
(4)	Bramstedt, F.	Zur vergleichenden Biochemie der Eiweißverdauung des Magens unter besonderer Berücksichtigung des Kathepsins. Habil.-Schrift, Med. Fakultät Universität Hamburg (1952).
(5)	Bülbring, E., Lin, R. C. Y.	The effect of intraluminal application of 5-Hydroxytryptamine and 5 Hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. J. Physiol. 140, 381-407 (1958).
(6)	Caldwell, J. H., Cline, C. T., Fox, A. W., Cataland, S.	Effect of chronic antacid ingestion on serum gastrin and gastric secretion. Am. J. Dig. Dis. 21, 863-866 (1976).
(7)	Christiansen, J., Rehfeld, J. F., Stadil, F.	Interaction of Calcium and Magnesium on gastric acid secretion and serum gastrin concentration in man. Gastroenterology 68, 1140-1143 (1975).
(8)	Cooke, A. R., Moulang, J.	Control of gastric emptying by amino acids. Gastroenterology 62, 528-532 (1972).

(9) Cooke, A.R. — Duodenal acidification: role of first part of duodenum in gastric emptying and secretion in dogs. Gastroenterology 67, 85-92 (1974).

(10) Csendes, A., Walsh, J.H., Grossman, M.I. — Effects of atropine and of antral acidification on gastrin release and acid secretion in response to insulin and feeding in dogs. Gastroenterology 63, 257-263 (1972).

(11) Dahlin, C.G. — Die Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion des Magens durch Vorausgabe von Antacidum-Tyrosin. Diss.Med. Fakultät Würzburg 1977.

(12) Estler, C.-J. — Grundlagen der Pharmakologie des Magens. Med. Welt 25, 487-491 (1974).

(13) Feurle, G.E. — Effect of rising intragastric pH induced by several antacids on serum gastrin concentration in duodenal ulcer patients and in a control group. Gastroenterology 68, 1-7 (1975).

(14) Fordtran, J.S., Collyns, J.A.H. — Antacid pharmacology in duodenal ulcer. Effect of antacids on post cibal gastric acidity and peptic activity. New Engl. J. Med. 274, 921-927 (1966).

(15) Gérard, A. — Études histochimiques et histophysiologiques des glycoprotéins de la muqueuse gastrique chez le chien. Arch. Biol. (Liège) 79, 1-104 (1968).

(16) Grossman, M.I., Robertson, C.R., Ivy, A.C. — Proof of a hormonal mechanism for gastric secretion - the humoral transmission of the distention stimulus. Am.J. Physiol. 153, 1-9 (1948).

(17) Grossman, M.I. — Duration of action of antacids. Clin. Res. 8, 125 (1960).

(18) Grossman, M.I. — Stimulation of secretion of acid by distention of denervated fundic pouches in dogs. Gastroenterology 41, 385-390 (1961).

(19) Grossman, M.I. — Secretion of acid and pepsin in response to distention of vagally innervated fundic gland area in dogs. Gastroenterology 42, 718-721 (1962).

(20) Grossman, M.I., Konturek, S.J. — Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a histamine antagonist acting on H_2-receptors. Gastroenterology 66, 517-521 (1974).

(21) Hakanson, R., Owman, Ch., Sjöberg, N.-O., Sporrong, B. — Amine mechnisms in enterochromaffin and enterochromaffin-like cells of gastric mucosa in various mammals . Histochemie 21, 189-220 (1970).

(22) Hakanson, R. — Histamine, arylethylamines and polypeptide hormones in paracrine cells of gastric mucos. In: Heller H., Lederis, K. (eds.), Subcellular organisation and funktion in endocrine tissues pp. 707-726. Memoirs of the Society for Endocrinology No, 19, University press Cambridge (1971).

(23) Hollander, F., Weinstein, V.A. — Causes of basal secretion of HCl in the dog. Federation Proc. 15, 95 (1956).

(24) Holtermüller, K.H., Sinterhauf, K., Büchler, R. — Die Wirkung von oralem Calcium und Magnesium auf die Magensäuresekretion und Gastrinfreisetzung bei Patienten mit Ulkus duodeni. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1237 - 1238 (1975).

(25) Jacobson, E.D., Swan, K.G., Grossman, M.I. — Blood flow and secretion in the stomach. Gastroenterology 52, 414 - 422 (1967).

(26) Jacobson, E.D. — Comparison of prostaglandin E_1 and norepinephrine on the gastric mucosal circulation. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 133, 516-519 (1970).

(27) Joyner, W.L., Kokas, E. Action of serotonin on gastric (proventriculus) secretion in chickens. Comp. gen. Pharmacol. 2, 145 - 150 (1971).

(28) Johnson, L.R., Grossman, M.I. Effects of fat, secretin and cholecystokinin on histamine stimulated gastric secretion. Am.J.Physiol. 216, 1176-1179 (1969).

(29) Johnson, L.R. Control of gastric secretion: no room for histamine? Gastroenterology 61, 106-118 (1971).

(30) Konturek, S., Grossman, M.I. Effect of perfusion of intestinal loops with acid, fat or dextrose on gastric secretion. Gastroenterology 49, 481-489 (1965).

(31) Konturek, S.J., Johnson, L.R. Evidence for an enterogastric reflex for the inhibition of acid secretion. Gastroenterology 61, 667- 674 (1971).

(32) Konturek, S.J., Tasler, J., Cieszkowski, M., Dobrzanska, M., Wünsch, E. Stimulation of gastrin release and gastric secretion by amino acids bathing pyloric gland area. Am. J. Physiol. 233, E 170 - E 174 (1977).

(33) Landor, J.H., Ipapo, V.S. Gastric secretory effect of amino acids given enterally and parenterally in dogs. Gastroenterology 73, 781-784 (1977).

(34) Levant, J.A., Walsh, J.H., Isenberg, J.I. Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single oral doses of Calciumcarbonate in man. New Engl. J. Med. 289, 555 - 558 (1973).

(35) Lillie, R.D., Pizzolato, P., Vacca, L.C., Catalano, R.A., Donaldson, P.T. Histochemical azo-coupling reaktions A catecholamine in enterochromaffin cells in place or in addition to 5-Hydroxytryptamin. J. Histochem. Cytochem. 21, 455 - 463 (1973).

(36) Maiwald, L.
Erweiterte Verfahren der Magenfunktionsdiagnostik.
In: Gastroenterologie und Stoffwechsel.
Hrsg. Bartelheimer F., Kühn H.A., Becker V., Stelzner F.
Band 4 Thieme Stuttgart (1973).

(37) Maiwald, L., Ries, W., Turner, F.
Beziehungen zwischen Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1241 - 1244 (1975).

(38) Morrissey, J.F., Barreras, R.F.
Drug therapy - 'Antacid therapy.
New Engl. J. Med. 290, 550 - 554 (1974).

(39) Nicoloff, D.M., Peter, E.T., Leonard, A.S., Wagensteen, O.H.
Catecholamines in ulcer provocation. Their possible role in stress ulcer formation.
J.a.m.a. 191, 383 - 385 (1965).

(40) Nilsson, G., Simon, J., Yalow, R.S., Berson, S.A.
Plasma gastrin and gastric acid responses to sham feeding and feeding in dogs.
Gastroenterology 63, 51-59 (1972).

(41) Ochia, B.A.
Gastric emptying in young pigs.
J. Physiol. 233, 467 - 480 (1973).

(42) Ozdemir, I.A. Zimmermann, B.
Serotonin and restrained-induced gastrointestinal ulceration and microcirculatory ischemia.
Surg. Forum 22, 319 - 320 (1971).

(43) Paul, F., Deyhle, P., Ottenjann, R.
Über den Effekt von oralem Ca und Mg auf die HCl-Sekretion des Magens.
Münchner Med. Woschr. 113, 422 - 425 (1971 I).

(44) Pearse, A.G.E.
Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C-cells and calcitonin.
Proc. roy. Soc. B170, 71-80 (1968).

(45) Pederson, R.A., Brown, J.C.
Inhibition of histamin-, pentagastrin- und insulin-stimulated canine gastric secretion by pure "gastric inhibitory polypeptide".
Gastroenterology 62, 393-400 (1972).

(46) Persson, K.Ö.U., Bunke, B.
Inhibition of pepsin proteolytic activity by some common antacids.
Acta pharmacol. et toxicol. 19, 219 - 234 (1962).

(47) Phillip, J., Lux, G., Rösch, W., Koch, H., Reiss, M., Waldherr, A., Neeb, S.
Peptone-stimulierte Magensäuresekretion und Antacida.
Fortschr. Med. 95, 1883 - 1886 (1977).

(48) Phillip, J., Domschke, S., Domschke, W., Urbach, H.-J., Reiss, M., Demling, L.
Inhibition by somato statin of gastrin release and gastric acid responses to meals and to Pentagastrin in man.
Scand.J.Gastroent. 12, 261 - 265 (1977).

(49) Piper, D.W., Fenton, B.
The adsorption of pepsin.
Am. J. Dig.Dis.6, 134 - 141 (1961).

(50) Piper, D.W.
Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer.
Gastroenterology 52, 1009-1018 (1967).

(51) Reed, J.D., Sanders, D.J., Thorpe, V.
The effect of splanchnic nerve stimulation on gastric acid secretion and mucosal blood flow in the anaestetized cat.
J. Physiol. 214, 1 - 13 (1971).

(52) Schnekenburger, J.
In-vitro-Untersuchungen an Antacida I.
Arzneimittel Forschung 24, 142 - 144 (1974).

(53) Scholten, Th., Rehlinghaus, U., Fritsch, W.-P., Hausamen, T.U.
Zur Gastrinfreisetzung durch kalziumhaltige Antacida.
Med.Welt 27, 1332 - 1333 (1976).

(54) Shahidullah, M., Kennedy, T.L., Parks, T.G. The vagus, the duodenal brake and gastric emptying. Gut 16, 331 -336 (1975).

(55) Sjödin, L., Andersson, S. Inhibition of gastric secretion by acidification of the duodenal bulb before and after transsection of the pylorus. Scand. J. Gastroenterology 7, 151 - 156, (1972).

(56) Sommer, H., Kasper, H., Herzberger, U. Fortlaufende intragastrale pH-Messungen nach Gabe von Antacida. Med. Klin. 68, 1500 - 1503 (1973).

(57) Stening, G.F., Grossman, M.I. Gastric acid response to pentagastrin and histamin after extragastric vagotomy in dogs. Gastroenterology 59, 364-371 (1970).

(58) Stern, D.H., Walsh, J.H. Release of duodenal gastrin in man. Clin. Res. 20, 223 (1972).

(59) Strunz, U.T., Walsh, J.H., Grossman, M.I. Stimulation of gastrin release in dogs by individual amino acids. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 157, 440 -441 (1978).

LEBENSLAUF

Am 1. Februar 1956 wurde ich als zweites Kind des Ingenieurs Eberhard v. Uechtritz u. Steinkirch und seiner Ehefrau Iris in Plochingen geboren.

Von September 1962 bis März 1970 besuchte ich die Volksschule (Rudolf Steiner Schule) und das Melanchthon-Gymnasium in Nürnberg, ab April 1970 das Goethe-Gymnasium in Wetzlar, wo ich im Juni 1975 die Abiturprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1975 begann ich Medizin an der Universität Würzburg zu studieren. Ich habe das Studium jetzt mit dem dritten Teil des Staatsexamens abgeschlossen.

Michael v. Uechtritz u. Steinkirch